

Stereoselektive Synthese neuer Sekundärstrukturmimetika von Peptiden in PPII-Konformation

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Universität zu Köln

vorgelegt von

Cédric M. Reuter
aus Köln

Köln 2011

Berichterstatter:

Prof. Dr. H.-G. Schmalz
Prof. Dr. A.G. Griesbeck

Tag der mündlichen Prüfung:

11.10.2011

*Eine Regel, die von Fürst
Naoshige hinterlassen wurde, liest sich so:
“Dinge von großer Bedeutung sollten gelassen angegangen werden.”*

*Meister Ittei sagte zu dieser Regel:
“Dinge von geringer Bedeutung sollten ernsthaft angegangen werden.”*

Yamamoto Tsunetomo, Samurai (1659-1719), in “Hagakure“

Kurzzusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden stereoselektive Zugänge zu verschiedenen potentiellen Peptidmimetika erarbeitet. Deren Design erfolgte ausgehend von strukturellen biologischen Computermodellen durch Mitarbeitern des Leibniz-Instituts für molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin. Im Rahmen der Bereitstellung dieser Strukturen wurden mehrere im Gramm-Maßstab durchführbare Synthesen zu Vinyl- und Propenyl-substituierten Aminosäuren entwickelt.

Diese wurden dann in einer konvergenten Synthese zu den avisierten Strukturen zusammengefügt. Die so synthetisierten Fmoc-geschützten Sekundärstrukturmimetika wurden durch Mitarbeiter des FMP mittels Festphasensynthese in prolinreiche Liganden eingebaut und deren Bindungsaffinitäten zu verschiedenen prolinreichen Domänen untersucht.

Abstract

The presented thesis describes the stereoselective synthesis of different potential peptide mimetics. Their structural design is based on biological evaluation via computer modeling and was carried out by our cooperation partners at the Leibniz-Instituts für molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin. In order to prepare substantial amounts of the desired structures, several practical and scalable synthesis of different amino-acid derived building blocks, bearing either a vinyl or a propenyl sidechain, were developed.

These building blocks were then used to assemble the desired peptidyl structures. This Fmoc-protected secondary structure mimetics were subsequently incorporated into proline rich ligands in order to investigate the binding properties to proline rich domains. The ligand synthesis and biological investigations were carried out by our collaborators at the FMP.